

감, 간염진행, 간기능 이상

- 중대한 약물이상반응은 간기능이상, 담낭염, 파비성장폐색증, 혼미등이 각 1례씩 보고되었으며, 예상치 못한 약물이상반응으로 담낭염, 팔측절, 파비성장폐색증, 신장기능저하상(BUN, CR 상승), 타액중가, 허혈이 각 1례씩 보고되었습니다.
- 특수한 환자인 신장에 관자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.25%(11명/176명, 165건)이었으며, 주된 약물 이상 반응은 구역 및 헛기름이 각 4건(2.27%)씩이었습니다. 중대한 약물이상반응과 예상하지 못한 이상반응은 없었습니다. 특수한 환자인 간 장애 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.63%(22명/332명, 36건)이었으며, 주된 약물이상반응은 구역(12건, 3.61%), 헛기름(6건, 1.81%)이었습니다. 중대한 약물이상반응은 파비성장폐색증, 담낭염, 간기능 이상 각 1건(0.30%)씩 있었고, 예상하지 못한 이상반응은 파비성장폐색증과 담낭염 각 1건씩이었습니다.
- 2) 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 중대한 이상반응은 구역 3건, 혼미, 호흡곤란 각 2건, 혼미, 편두통, 언어장애, 의식소실, 심근경색증의 재발, 저혈압, 구토, 소화불량, 착란, 다발성 장기부전, 아나필락시스, 의도적인 과량 복용이 각 1건씩 총 23건으로, 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 약의 인과관계를 확실히 추정하기가 어렵습니다.
- 3) 또한 국내 시판 후 조사기간 동안, 총 5,560명을 대상으로 사용성적 조사 및 의의 불도로 실시한 시판 후 임상시험 결과, 예상치 못한 약물이상 반응은 2건(0.04%), 가슴불편감 1건(0.02%)씩 총 3건이 보고되었습니다.
- 4) 울트라벳정을 투여하기 전 치료약제(진통제) 투여력이 있는 환자군은 투여력이 없는 경우에 비해 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났습니다(9.92% vs 3.75%, $p < 0.001$). 또한, 1일 평균투여량이 4정 이상인 조사대상자에서 이상반응 발현율은 8.35%(289/3460명)로 2정 이상 4정 미만 투여한 환자군 4.36%(1325/30419명)보다 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났습니다($p < 0.001$).

5. 일반적 주의

- 1) 권장용량을 초과하여 투여하지 않도록 하며, 다른 트라마돌 또는 아세트아미노펜 제제와 병용 투여하지 않도록 합니다.
- 2) 트라마돌은 의존성 발현이 낮은 약물이라는 하나, 장기간 투여할 경우에는 의존성의 가능성을 전적으로 배제하기 어려우므로 투여기간을 조정해 주어야 합니다. 약물남용 가능성이나 의존성의 위험이 있는 환자들은 신중히 관찰하며 다가가 투여하도록 합니다. 트라마돌은 아편의 의존성 환자들과 달리 약물로 적절하지 않으며, 아편작을 약물이나 모르핀에 급단증상을 억제하지 못합니다. 아편양 작용제-길항제(날부르, 부프레노론, 펜타조산)와 병용시 수용체에서의 경쟁적 차단효과로 인하여 진통효과 감소와 급단증상 발생 위험이 있으므로 병용사용은 권장되지 않습니다.
- 3) 이 약의 투여를 갑자기 중단할 경우 불안, 발한, 물린, 감각, 동통, 구역, 진전, 실사, 상기도 증후군, 입모, 혼란, 신경과민, 운동과다증, 위장 장애 증상 등과 같은 급단증상이 나타날 수 있습니다. 금할발, 심한 불안, 환각, 지각이상, 이명, 비정상적인 증후신경계 반응 또한 매우 드물게 보고되었습니다. 임상경험상 작용량을 상한해 가며 중단할 경우 급단증상이 완화될 수 있습니다.
- 4) 트라마돌 투여 환자에서 중대한 아나필락시스와 같은 반응을 포함하여 두드러기, 발진, 기관지 경련, 동맥성 피부발진 및 스티븐스-존슨 증후군 등의 일차적 반응이 보고된 바 있습니다. 코대인과 다른 아편제에 아나필락시스양 반응을 보이는 환자에서 그 위험이 증가될 수 있습니다.
- 5) 이 약을 이완용, 마취제, 최면제, 폐쇄제, 진정, 신경안정제 또는 진정 수면제, 진정 항우울제, 진정 항히스타민제, 신경안정제, 중추작용 항고혈압제, 탈라모다이드, 바르로렌 등과 같은 중추신경계 억제제 투약 환자에게 이 약 투여시 주의하도록 하며, 이 약의 감할을 고려합니다. 이러한 환자에게 트라마돌 투여시 중추신경계 및 호흡 억제 위험이 증가될 수 있습니다. 이 약을 호흡 억제 위험이 있는 환자에게 투여시 주의하도록 하며, 다른 비아편제 진통제 사용도 고려하도록 합니다.
- 6) 발작 가능성이 있거나 발작 역치를 낮추는 기타 약물, 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 삼한제 항우울제, 항정신병약, 중추작용 진통제 또는 국소마취제를 투여한 환자에게 트라마돌 투여시 경련이 보고된 바 있습니다. 약물로 조절된 간질환자나 간질 가능성이 있는 환자는 꼭 필요한 상황에서만 이 약을 투여해야 합니다.
- 7) 만성 알코올 중독자에게 과다한 아세트아미노펜 투여로 간손상이 증가될 수 있습니다. 간장애 환자에게 이 약의 투여를 권장하지 않습니다.
- 8) 간기능 부전 환자들에 대한 이 약의 역동학 및 내약성에 대해 시험한 바 없습니다. 트라마돌과 아세트아미노펜은 주로 간에서 대사됩니다. 중증의 간장애 환자는 이 약의 사용을 권장하지 않습니다.
- 9) 신부전 환자들에 대한 트라마돌과 아세트아미노펜의 독한제에 대해 시험한 바 없습니다. 트라마돌의 사용 경험으로 신기능 부전 환자에서 트라마돌과 활성 대사체 M1의 배설량과 배설속도 감소를 경험할 수 있습니다. 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자의 경우 이 약의 투약간격을 12시간마다 2정을 초과하여 투여하지 않도록 합니다.
- 10) 트라마돌을 장기투여할 경우에는 의존성의 가능성을 전적으로 배제하기 어려우므로 투여기간을 조정하거나 일시적으로 휴약기간을 가집니다.
- 11) 이 약과 외파린 유사약물을 병용할 경우에는 혈액중고사린(INE) 증가 보고가 있었으므로, 의학적적으로 적절한 경우 프로토포핀 시간을 정기적으로 평가하도록 합니다.
- 12) 한 연구에서 연부부종과 신화질소로 일반 마취중 트라마돌을 사용하였을 때 수술중 마취가 약해지는 경우가 증가되는 것으로 보고되었습니다. 추가 정보가 있을 때까지 약한 수준의 마취 중 트라마돌의 사용을 피해야 합니다.

6. 약물상호작용

- 1) 선택적세로토닌재흡수억제제(SSRI) 항우울제 및 식육강제제, 삼한제 항우울제(TCA), 다른 삼한제 약물(예, 프로메타진 등) 및 다른 아편제 투여 환자에서 이 약 투여시 발작의 위험이 증가될 수 있습니다. 트라마돌은 발작의 역치를 낮추는 MAO 억제제, 신경안정제 또는 다른 약물들을 복용하는 환자들에서 발작의 위험을 증가시킬 수 있습니다. MAO 억제제를 투여하고 있는 환자에게 이 약 투여시 신중하도록 합니다. 동물시험에서 MAO 억제제와 트라마돌을 병용시 시험동물의 사망 수가 증가되었습니다. 트라마돌과 MAO 억제제 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 병용시 발작 및 세로토닌 증후군 등 부작용이 증가될 수 있습니다.
- 2) 카르바마제핀과 병용시 트라마돌의 혈장 농도 감소로 인하여 트라마돌 진통 효과 및 작용 시간이 유의하게 감소할 수 있습니다. 카르바마제핀이 트라마돌 대사를 증가시키고, 트라마돌의 발작 발생 위험을 증가시킬 수 있으므로 병용을 금합니다.
- 3) 트라마돌은 CYP2D6에 의해 대사체 M1으로 대사됩니다. 퀴니딘은 CYP2D6의 선택적 억제제로서 트라마돌과 퀴니딘의 병용투여는 트라마돌의 농도를 증가시키고 M1의 농도를 감소시킵니다. 이러한 현상의 임상적 중요성은 아직 모릅니다. 전체 간 마이크로소좀 생체와 약물 상호작용 시험에서 트라마돌은 퀴니딘 대사에 영향을 나타내지 않았으며, 울루록세틴, 피록세틴, 아미트리프릴린과 같은 CYP2D6 저해제의 병용투여는 트라마돌의 대사를 일부 변화하였습니다.
- 4) 케토키나솔과 에리스로마이신과 같이 CYP3A4를 저해하는 것으로 알려진 기타 약물들은 트라마돌의 대사(11- α -에피화)를 저해할 수 있고, 활성 O-디메틸의 대사체의 대사 또한 저해할 수 있습니다. 이러한 상호작용의 임상적 의미에 대해서는 연구된 바 없습니다.
- 5) 아세트아미노펜의 흡수 속도는 메프로코프라마이드 또는 톨레라민으로 증가될 수 있으며 톨레라민으로 흡수가 감소될 수 있습니다.

7. 소아 및 노인에 대한 투여

- 1) 12세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않습니다.
- 2) 간, 신장, 심장 기능의 저하 및 동시에 수반되는 질환과 다양한 약물치료자가 자주 일어날 수 있으므로 노인환자에서 이 약의 투여를 주의하여 합니다.

8. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부에 대한 적절한 임상시험은 실시된 바 없으며, 태아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 투여합니다.
- 2) 트라마돌과 그 대사체는 유즙으로 소량 분비되므로, 수유부는 투여하지 않는 것이 바람직합니다.

9. 운전, 기계조작에 대한 영향

트라마돌은 졸음이나 현기를 일으킬 수 있으며 이것은 알코올 또는 기타 중추신경계 억제제에 의해 증강될 수 있습니다. 민첩성에 영향을 주기 때문에 운전이나 기계조작과 같은 위험 가능성이 있는 행위를 주의하도록 합니다.

10. 과량 투여시

- 과량 투여시 트라마돌 독성, 아세트아미노펜 독성 또는 두 약물 모두의 독성 증상 및 징후가 나타날 수 있습니다.
- 1) 트라마돌 과량 투여시 호흡억제, 기면, 혼수, 심박 감소, 심정맥, 사망의 심각한 증상이 나타날 수 있습니다.
- 2) 아세트아미노펜 과량 투여시 간부전 및 사망을 야기하는 간장의 소염증성 손상과 과다한 투여로 인한 신장의 세포괴사, 저혈당, 응고장애가 일어날 수 있습니다. 아세트아미노펜 과량 투여시 초기 증상은 구역, 구토, 권태감 등이 나타나며 간독성의 임상소견과 실험실적 증가는 48-72시간 투여 후에도 나타나지 않을 수 있습니다.
- 3) 과량투여시 응고조치가 가능한 기관이나 병원에서 연락하도록 하며, 일반적인 처치절과 함께 적절한 호흡이 유지될 수 있도록 합니다. 남북은 수어로 트라마돌 과량 투여로 유발된 증상을 일부 회복시킬 수 있으나, 발작의 위험이 증가됩니다. 트라마돌 사용 경험상 혈액투석은 4시간 투여하여 투여량의 7%가 제거되었으며, 과량투여시 처치법으로 유익하지 않습니다. 아세트아미노펜의 과량 투여시에는 10-12시간 이내에 N-아세트일스테인을 정맥주사하거나 헤마오신을 경구투여하여 간을 보호합니다.

11. 기타

- 1) 트라마돌의 경우 동물시험에서 내성이 나타나므로 연용 및 증량의 경우에는 주의하여 투여합니다.
- 2) 이 약의 발열성 변이원성 및 수태능 장애 유발을 평가하기 위한 동물시험 및 실험실적 시험이 실시되지 않았습니다.
- 3) 발열성: 트라마돌 30mg/kg (30mg/m²) 1일 최대 임상용량 185mg/m²의 0.5배를 2년간 마우스에게 경구 투여한 발열성 시험에서 과와 간에서 중앙 발열이 적었지만, 통계적으로 유의하게 증가되었습니다. 인체에서의 이러한 중앙 발열 위험은 없으리라 사료되며, 트라마돌을 30mg/kg (180mg/m²), 1일 최대 임상용량 1배 투여한 랫드의 발열성 시험에서는 관찰되지 않았습니다.
- 4) 유전독성: 트라마돌은 파생물을 이용한 복귀돌연변이시험, 포유류 배아세포를 이용한 염색체이상시험, CHO 세포를 이용한 HPT 유전자 돌연변이시험, 마우스 림프모세포(L- γ -유전자돌연변이시험) 중 직접법, 마우스와 헬스텔을 이용한 소색시험, 마우스를 이용한 유전자사시험에서 음성이었지만, 마우스 림프모 유전자 돌연변이시험 중 대사산물인 11- α -에피화 시험에서 약한 변화가 유발되었습니다. 전체적인 시험결과를 볼 때, 트라마돌은 인체에서 유전독성 발생위험은 없습니다.
- 5) 수태능: 트라마돌을 수컷 랫드에게 50mg/kg (300mg/m²), 1일 최대 임상용량 185mg/m²의 1.6배까지 투여한 경우와 암컷 랫드에게 75mg/kg (450mg/m²), 1일 최대 임상용량 185mg/m²의 2.4배를 투여한 시험에서 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았습니다.

■ 사용/유효기간: 제조일로부터 36개월

■ 저장방법: 일배용기, 실온(1~30℃)보관

■ 포장단위: 자사포장단위

■ 제조사: 한국글로벌제약(주), 전라북도 완주군 봉동읍 완주산단9로 100

* 본 의약품은 우수의약품제조관리기준을 따른 제품입니다. 첨부문서를 읽은 후 사용(유효)기한을 반드시 확인하시고 복용하여 주시기 바랍니다. 사용(유효)기한이 경과되었거나 유통·포장 중에 변질, 변색 또는 오손된 제품을 구입 했을 때에는 구입한 약국이나 병원의를 통해 교환해 드립니다. (소비자상담실: 041-961-4300)

* 설명서 작성된 이후 변경내용은 이지드렉(ezdrug.ktda.co.kr) 의약품 정보 또는 당사 홈페이지 www.globalpharm.co.kr의 각 제품 밑에 기재되어 있으니 참조하시기 바랍니다.

--- 약은 어린이 손에 닿지 않게 보관해야 합니다. ---

작성일자 2014년 10월 24일

제조의뢰자



(주) 한국글로벌제약
www.globalpharm.co.kr
충청 사천군 봉동읍 완주산단9로 100